



Journée Grand Est CREGG – Pont à Mousson – 9 mars 2019 Cholangite biliaire primitive (CBP) et autres maladies immunes du foie

La cirrhose biliaire primitive, rebaptisée depuis peu cholangite biliaire primitive sans se défaire de son acronyme, CBP, avait vu son pronostic transformé au début des années 1990 grâce aux travaux de Raoul Poupon et de l'équipe du CHU Saint-Antoine, démontrant l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique (AUDC). Cet acide biliaire administré au long cours pour cette indication permet en effet de réduire fortement le risque de décès ou d'être transplanté. Dans les années qui ont suivi, de très nombreux critères de réponse ont été développés, les plus simples et les plus utilisés étant les critères de Paris I ou II. Ils ont contribué à l'identification, dès la fin de la première année de traitement par AUDC, d'un sous-groupe de patients (environ un tiers des cas) ne répondant pas de manière satisfaisante à l'AUDC et dont le pronostic en termes de survie sans transplantation est significativement diminué (50 % à 10 ans versus 90 % à 10 ans pour les répondeurs). Il importait pour ces patients d'accéder à de nouvelles molécules. Ceci a été concrétisé récemment avec l'obtention d'une autorisation de mise sur le marché pour l'acide obéticholique (OCA), agoniste du récepteur FXR, en association à l'AUDC sur la base de l'essai randomisé POISE qui a démontré son intérêt en deuxième ligne avec une réduction du taux de phosphatases alcalines (PAL) significative par rapport au placebo. Dans la même période, l'équipe du service d'hépatologie du CHU Saint-Antoine démontrait, grâce à une étude multicentrique française (BEZURSO) que l'ajout de bésafibrate (agoniste des récepteurs activés par les proliférateurs des peroxysomes, PPAR) à l'AUDC pendant 2 ans, en cas de réponse imparfaite à l'AUDC, était associé à une baisse très nette des PAL en comparaison au groupe contrôle sous AUDC et placebo. Les fibrates n'ont toutefois à ce jour pas d'AMM dans cette indication. Une recherche active se poursuit dans ce domaine avec d'autres molécules à l'étude. Parallèlement, de nouvelles recommandations européennes pour la prise en charge de la CBP ont été publiées (EASL Clinical Practice Guidelines 2017). Elles abordent non seulement cette question du traitement spécifique mais aussi celles de l'indication actuelle de la biopsie hépatique, de la place du fibroscan ainsi que de la gestion des symptômes invalidants de cette affection que sont le prurit et l'asthénie. Des programmes de prise en charge multidisciplinaire de ces autres aspects de l'affection, pouvant faire intervenir psychothérapie de soutien, thérapie comportementale, hypnose, associations de malades, se développent actuellement.

Pour toutes ces raisons, il a semblé utile au CREGG et à la commission Hépatologie, d'organiser le 9 mars dernier à l'abbaye des Prémontrés de Pont à Mousson près de Nancy, une réunion régionale sur cette maladie, en abordant ces divers aspects d'actualité. Ce lieu prestigieux nous a accueillis sur l'idée de Fernand Vicari que nous remercions vivement. Ce cadre était idéal pour le déroulement d'une telle journée. Nos remerciements vont aussi au laboratoire Intercept Pharma qui a permis la concrétisation de ce projet et a été d'une constante disponibilité durant la phase préparatoire et tout au long de la réunion, à l'association ALBI avec la présence parmi les orateurs de sa présidente, Angela Leburgue et à tous les intervenants dont la qualité des présentations méritait un prolongement sous la forme de ce recueil dont nous vous souhaitons une excellente lecture.

Solange Bresson-Hadri

Cholangite Biliaire Primitive (CBP) Recommandations de l'EASL 2017

Patrick Delasalle (Grasse)

Ce texte a été largement inspiré des recommandations de l'EASL publiées dans le *Journal of Hepatology* de juillet 2017 [1].



Épidémiologie

La CBP a une prédominance féminine de près de 90 % principalement des femmes de plus de 40 ans avec un âge médian de 55 ans. On ne retrouve pas de CBP dans l'enfance. Au niveau mondial, une femme sur 1 000 de + de 40 ans présente une CBP, cette incidence est en augmentation. L'incidence est estimée en Europe et de 1-2 pour 1 000 habitants par an avec une estimation France de 16 000 cas.

Pathogénie

Une sécrétion biliaire efficace est essentielle pour la détoxification hépatique adéquate et fait partie intégrante de la fonction digestive. La CBP reflète les conséquences des lésions immunitaires et cellulaires des cellules épithéliales biliaires, entraînant une cholestase et une fibrose hépatique progressives.

Conséquences de la CBP

Les patients peuvent évoluer vers une maladie du foie terminale. La survie moyenne, dans les séries historiques chez les personnes non traitées, est de 9 à 10 ans. De nombreux symptômes sont associés à la CBP et retentissent sur la qualité de vie : prurit, syndrome sec, douleurs abdominales, fatigue, syndrome des jambes sans repos, insomnie, dépression et dysfonctionnement cognitif.

Le but de la prise en charge est de prévenir des complications hépatiques terminales et gérer des symptômes associés qui réduisent la qualité de vie.

Une surveillance structurée, organisée est nécessaire toute la vie.

Diagnostic initial d'une CBP

Chez les adultes atteints de cholestase et ne présentant aucun signe de maladie systémique, une élévation des phosphatases alcalines avec anticorps sanguins anti-mitochondrie à un titre > 1/40 permet d'affirmer le diagnostic.

En cas de contexte clinique, un diagnostic de CBP anti-mitochondrie négative peut être posé chez des patients présentant une cholestase et des anticorps antinucléaires spécifiques positifs (SP 100, GP 210).

Dans les deux cas précédents, le diagnostic est posé et une biopsie hépatique n'est pas recommandée.

L'indication de la biopsie, à peu près 10 % des cas, se pose en cas d'absence d'auto-anticorps spécifique de la CBP et en cas de suspicion de syndrome de chevauchement avec une hépatite auto-immune ou en cas de comorbidité (Nash).

Quand une biopsie hépatique est pratiquée, l'histologie associe plus ou moins une cholangite lymphocytaire puis une perte des canaux biliaires avec une réaction canalaire, la possibilité d'une hépatite d'interface jusqu'à la cirrhose.

Un score histologique a été proposé en 2015 par Dominique Wendum la classification FBI [2] :

Fibrose (0 à 4) Bile Duct Ratio: espaces portes avec canal biliaire / nombre total des espaces portes.

Inflammation : hépatite d'interface (0-3).

Quel bilan à réaliser au diagnostic de CBP ?

Habituellement, le patient se présente avec une échographie abdominale où il faudra rechercher des signes de cirrhose constituée comme une dysmorphie ou des signes d'hypertension portale.

On étudiera la fonction hépatique en dosant : ASAT ALAT Gamma GT phosphatases alcalines bilirubine TP facteur cinq INR albumine NFS plaquettes urée créatinine.

On évaluera la fibrose avec un moyen non invasif par la mesure de l'élastométrie hépatique au moyen d'un fibroscan.



On recherchera des complications : carence en vitamine K en dosant le TP, facteur cinq, carence en vitamine D et en calcium en dosant la vitamine D et la calcémie. On explorera une ostéoporose par une ostéodensitométrie et une dyslipidémie secondaire par le cholestérol total LDL HDL et les triglycérides.

On recherchera des maladies auto-immunes associées en fonction des signes cliniques mais en dosant systématiquement la TSH.

Niveau de risque dans la CBP

Même en cas de traitement, la CBP peut rester évolutive avec des risques de complications hépatiques et des risques de mortalité. Tous les patients doivent être évalués pour rechercher une CBP évolutive qui nécessitera d'ajouter un traitement de 2^e ligne.

Les facteurs de risque de complication sont : un âge de début < 40 ans, le sexe masculin, le stade à la présentation initiale déterminé, soit par l'histologique, soit au fibroscan, soit par des signes biologiques avec une hyperbilirubinémie ou une hypoalbuminémie.

On pourra rapidement classer la maladie à haut ou à faible risque en fonction de l'évaluation de la réponse au traitement de première ligne, à savoir l'acide ursodésoxycholique (AUDC). L'acide obéticholique a obtenu une AMM en deuxième ligne associée à l'AUDC mais aussi en première ligne en cas d'intolérance à l'AUDC.

Traitement de première ligne de la CBP

L'AUDC à la posologie de 13 à 15 mg par kg et par jour est le traitement de première ligne pour tous les patients avec une CBP. Ce traitement doit être poursuivi à vie.

Sur le plan pratique, il faut débiter à dose progressive en cas de maladie sévère ou très fortement symptomatique : 2 à 3 prises par jour, puis par la suite une seule prise est tout à fait possible. L'efficacité apparaît dès les premiers mois, il peut survenir un prurit en début de traitement. Il existe 10 % d'effets secondaires : diarrhées, prise de poids, douleurs abdominales. L'efficacité est supérieure au stade précoce de la maladie, il n'y a pas de contre-indication en cas de grossesse ou d'allaitement, y compris au premier trimestre. Malheureusement, on ne met pas en évidence d'effet significatif sur le prurit et l'asthénie. L'analyse de près de 4 000 patients suivis pendant une dizaine d'années, a montré une différence très significative de survie entre les patients non traités et les patients répondeurs au traitement. Il persiste aussi une différence significative entre les patients non répondeurs à l'AUDC et les patients non traités.

Évaluation de la réponse en cours de traitement

L'évaluation en cours de traitement de la réponse à l'AUDC est basée sur les phosphatases alcalines et la bilirubine.

La survie sans transplantation, chez les patients au stade précoce, avec des phosphatases alcalines < 1,5 iN et une bilirubine normale après un an de traitement par l'AUDC, n'est pas significativement différente d'une population contrôle en bonne santé.

Quelle est la définition d'une réponse inadéquate ?

On compte de multiples scores afin de mesurer la réponse au traitement. Il existe des scores avec une définition binaire Paris I Paris II etc. et des scores continus comme le score globe (www.globalpbc.com/globe). Le score de Paris II est utilisé pour les stades précoce à un an avec, soit une bilirubine < 17 µmol/l soit des ASAT à moins de 1,5 fois la normale, soit des phosphatases alcalines à < 1,5 N. La survie sans transplantation hépatique dans tous ces cas, est identique à la population générale. Beaucoup d'auteurs transposent ces classifications pour une mesure à six mois avec un objectif de normalisation complète des phosphatases alcalines. Un autre outil permettant de prédire une évolution péjorative est de mesurer l'élastométrie hépatique, avec un critère d'augmentation de l'élastométrie de plus de 2,1 kPa par année.



Gestion des complications de la maladie du foie

Pour l'hypertension portale, on applique les règles de BAVENO VI pour le dépistage et la gestion des varices, à savoir la réalisation d'une gastroscopie en cas d'élastométrie hépatique supérieure 20 kPa et des plaquettes $< 150\,000/\text{mm}^3$.

Le dépistage du carcinome hépatocellulaire doit être systématique en cas de suspicion de cirrhose par la réalisation d'une échographie tous les six mois.

Une supplémentation de vitamine D liposoluble peut être éventuellement nécessaire chez certains patients.

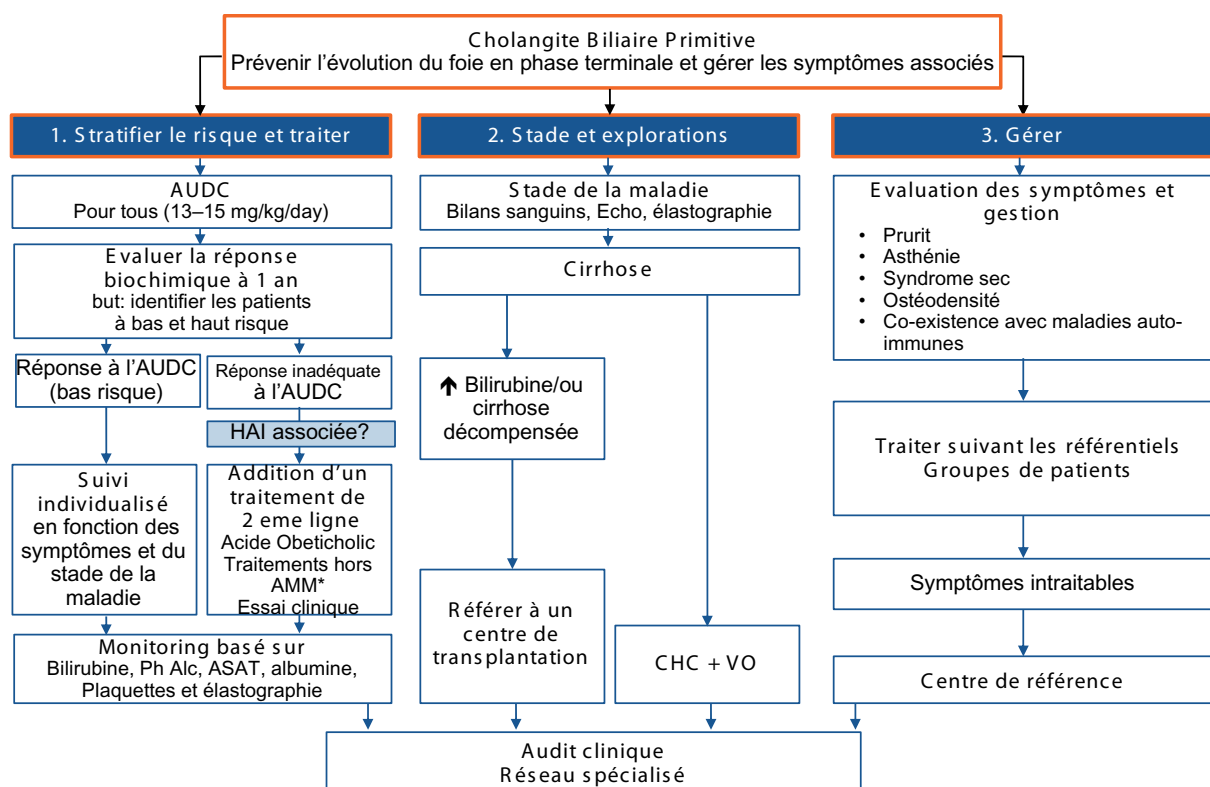
L'augmentation des lipides sériques est élevée chez plus de 80 % des patients atteints de CBP, mais il n'y a aucune preuve du risque d'augmentation du risque cardiovasculaire sauf en cas de syndrome métabolique. Dans ce cas, un traitement spécifique sera nécessaire.

L'ostéoporose est une complication fréquente dans la CBP. On doit identifier des facteurs de risque d'ostéoporose chez tous les patients atteints de CBP. Une ostéodensitométrie osseuse sera systématiquement prescrite et renouvelée. Les patients doivent être supplémentés en calcium et en vitamine D selon les recommandations en vigueur. Les biphosphonates peuvent être utilisés, mais il faudra être prudent chez les patients présentant une hypertension portale.

Conclusion

On appliquera les trois piliers de la prise en charge de la CBP.

Les trois piliers de la prise en charge de la CBP



Références

1. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis Journal of Hepatology 2017;67:145-172.
2. Wendum D, Boëlle PY, Bedossa P, Zafrani ES, Charlotte F, Saint-Paul MC, Michalak S, Chazouillères O, Corpechot C. Primary biliary cirrhosis: proposal for a new simple histological scoring system Liver Int 2015;35(2):652-9.



Patients atteints de cholangite biliaire primitive et non répondeurs à l'acide ursodésoxycholique. Cas cliniques commentés

Solange Bresson-Hadni (Besançon), Gérard Thiéfin (Reims)

Cas clinique N°1

Une femme de 47 ans était suivie depuis 1999 pour une cholangite biliaire primitive (CBP). Il n'y avait pas eu de ponction biopsie hépatique (PBH) initiale car le tableau était typique, associant des auto-anticorps (Ac) antimitochondries de type M2 et un taux d'IgM sérique élevé (6 g/l). Il n'y avait pas d'arguments clinico-biologiques et échographiques pour une évolution cirrhogène. Le traitement par acide ursodésoxycholique (AUDC) à 13 mg/kg/j avait été efficace avec obtention d'une réponse biochimique (critères de Paris 2) et disparition du prurit. En 2003, une maladie coeliaque (MC) était diagnostiquée. Un régime sans gluten et une surveillance spécifique étaient instaurés. A partir de 2009, un prurit intermittent réapparaissait. Le suivi endoscopique digestif pour la MC indiquait la persistance d'une atrophie villositaire malgré un régime sans gluten apparemment bien suivi. L'enzymologie hépatique était de nouveau perturbée avec une ALAT à 1,6N, GGT à 5N, PAL à 1,75 N. Diverses hypothèses pour expliquer la réapparition des anomalies enzymologiques hépatiques étaient explorées : un taux de TSH normale permettait d'écarter une dysthyroïdie, l'observance au traitement était vérifiée. Le non contrôle de la maladie coeliaque constituait un argument de poids pour une non réponse à l'AUDC, par malabsorption de cet acide biliaire. Il était tenté, de façon empirique, une majoration progressive de posologie de l'AUDC. A la posologie de 17 mg/Kg/j, une amélioration du taux de PAL fut constatée, avec stabilisation à 1,6 N pendant 3 ans. A partir de 2015, le taux de PAL augmentait de manière régulière, sans effet de la poursuite de l'augmentation de posologie d'AUDC, jusqu'à 19 mg/kg/J. Début 2017, le prurit devenait permanent et invalidant, nécessitant l'ajout de cholestyramine. Les PAL étaient à 2,8N, les ASAT à 2,14 N et le taux d'IgM sériques augmentait à 11,7 g/l. La bilirubinémie totale restait normale. Le taux d'IgG sériques était toujours resté dans la norme et le profil des auto-Ac anti-organes restait inchangé n'orientant pas vers l'installation d'un syndrome de chevauchement. Par ailleurs, le suivi régulier de l'élasticité du foie par fibroscan, possible à partir de 2010, indiquait la progression d'une élasticité médiane sub-normale jusqu'en 2015 (6,7 kPa) vers des valeurs augmentées, faisant craindre l'installation d'une fibrose sévère (10,7 kPa). Une PBH était réalisée en juin 2017. Elle objectivait des lésions de CBP très florides mais sans ductopénie. Une inflammation essentiellement lymphocytaire de l'interface était également notée, parfois marquée, sans nécrose hépatocytaire au niveau de la lame bordante. Une fibrose conséquente était observée avec ébauche de nodules cirrhotiques. Ces constatations ont fait porter l'indication d'ajout à l'AUDC (repassé à 14 mg/kg/j) d'acide obéticholique (OCA), à la posologie initiale de 5 mg/j, tout en maintenant le traitement par cholestyramine pour le prurit. Cette mesure a permis d'obtenir une évolution très favorable avec diminution de moitié du niveau des PAL mais sans normalisation (1,9N). La tolérance clinique était satisfaisante, sans majoration du prurit et la cholestyramine a pu être interrompue après 3 mois. La posologie d'OCA était augmentée à 10 mg/j après ces 6 premiers mois, permettant d'assister à une poursuite de la diminution du taux de PAL, à 1,2N. Il était également constaté une diminution nette des IgM sériques, à 5,7 g/l en décembre 2018. La maladie coeliaque restait, par contre, non contrôlée.

Commentaires

Cette observation est une intéressante illustration du bénéfice important apporté par l'ajout d'OCA chez les patients atteints de CBP non répondeurs à l'AUDC. Ce dernier est utilisé depuis 30 ans dans cette affection, à la posologie de 13-15 mg/kg/j [1]. Son mécanisme d'action est partiellement connu. Ses effets sont essentiellement l'inhibition compétitrice de la réabsorption iléale des acides biliaires endogènes, la stimulation de la sécrétion hépatocytaire des acides biliaires via le transporteur membranaire BSEP (Bile Salt Export Pump), des effets anti-inflammatoire, anti-apoptotique et immunomodulateur. Le traitement par AUDC est d'autant plus efficace qu'il est instauré à un stade précoce, les patients ayant une réponse optimale présentant une espérance de vie similaire à celle de la population générale. Les critères de réponse au traitement sont multiples (Toronto, Rotterdam, Paris I et II...). Les plus simples sont les critères de Paris, recueillis après 1 an de traitement par l'AUDC [2]. Les critères de Paris II sont les plus



exigeants : la bilirubinémie doit être normale, associée à des ASAT et des PAL inférieures à 1,5 fois la limite supérieure de la normale après un an de traitement [3]. Sur la base de ces critères, 25 à 40 % des patients atteints de CBP ne répondent pas de manière satisfaisante à l'AUDC. L'évolution est alors nettement moins favorable, avec une survie significativement diminuée par rapport à celle des patients répondeurs. L'identification des patients ayant une réponse insuffisante est essentielle car des traitements de deuxième ligne peuvent, depuis peu, être proposés.

L'acide obéticholique (OCA) dispose d'une autorisation de mise sur le marché dans cette indication. Il s'agit d'un agoniste du récepteur nucléaire X farsenoïde (FXR). Son efficacité est 100 fois supérieure à celle de son ligand naturel, l'acide chénodésoxycholique. Il entraîne une inhibition de l'absorption digestive et de la captation hépatocytaire des acides biliaires, une diminution de la synthèse des acides biliaires, une augmentation de la cholérèse par stimulation des transporteurs biliaires. Il possède également des propriétés anti-inflammatoires et anti-fibrosantes. Son intérêt en deuxième ligne a été démontré à la posologie de 5-10 mg/j dans l'essai randomisé POISE avec une réduction du taux de phosphatases alcalines significative par rapport au placebo [4]. L'effet indésirable le plus fréquent était le prurit, dose dépendant. L'augmentation de son intensité était transitoire. La poursuite de l'essai s'est fait en ouvert pendant 5 ans permettant d'indiquer que l'effet sur la réponse biochimique était prolongé. Une étude histopathologique à 3 ans a pu être réalisée dans un sous-groupe de 17 patients : avec la réserve d'un faible effectif, elle a indiqué une stabilisation dans la moitié des cas, une amélioration dans 30 % des cas, une aggravation dans 24 % des cas.

En pratique, lorsque la fonction hépatique est préservée ou en cas de cirrhose compensée, Child Pugh A, l'OCA dans l'AMM est prescrit initialement à la posologie de 5 mg/j, en association à l'AUDC qui doit être maintenu à la posologie de 13 à 15 mg/kg/j. Après 6 mois, si la tolérance est satisfaisante et que les PAL restent supérieures à la normale, la posologie d'OCA peut être majorée à 10 mg/J. En cas de CBP évoluée, Child Pugh B ou C, en non réponse à l'AUDC seul, l'OCA peut-être ajouté, avec prudence, à une posologie initiale beaucoup plus faible, de 5 mg/semaine et sous couvert d'une surveillance étroite, clinico-biologique. Une réévaluation est à faire à 3 mois. Si le traitement est bien toléré et que la réponse biochimique (PAL et/ou bilirubinémie) est insuffisante, il peut être procédé à une majoration de posologie de 5mg 2 fois/semaine. La posologie maximale dans cette situation est de 10 mg 2 fois/semaine. Pour ces patients sévères, Il est prudent de travailler en coordination avec un centre de transplantation hépatique.

Dans l'observation présentée, une réponse biochimique sous AUDC seul avait été initialement obtenue. La réapparition d'anomalies enzymologiques hépatiques a été observée des années plus tard. Ceci souligne l'importance des visites spécialisées régulières même en cas de réponse biochimique initiale. Elles peuvent permettre de repérer sans délais la réapparition d'une cholestase, l'installation d'une cytolyse... amenant alors à rechercher une non-observance à l'AUDC, une dysthyroïdie, un syndrome de chevauchement, une maladie coeliaque comme dans cette observation et à proposer des examens complémentaires utiles (biopsie hépatique notamment) et rapidement des modifications thérapeutiques avec désormais l'ajout possible de l'OCA à l'AUDC.

Références

1. Poupon R, Chretien Y, Poupon RE *et al.* Is ursodeoxycholic acid an effective treatment for primary biliary cirrhosis? *Lancet* 1987;1:834-6.
2. Corpechot C, Abenavoli L, Rabahi N *et al.* Biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:871-7.
3. Corpechot C, Chazouilleres O, Poupon R. Early primary biliary cirrhosis: biochemical response to treatment and prediction of long-term outcome. *J Hepatol* 2011 ;55:1361-7.
4. Nevens F, Andreone P, Mazella G *et al.* A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.

Cas clinique N°2

Une femme de 76 ans traitée pour une hypertension artérielle et suivie pour une insuffisance rénale chronique stade 3 d'origine vasculaire était prise en charge en 2016 pour une cholangite biliaire primitive. Le tableau biologique initial était dominé par une cholestase anictérique (GGT 35N, PAL 9N, bilirubinémie normale) avec une cytolyse minime (ASAT 2,1N et ALT N). Il n'existait pas de signe biologique d'insuffisance hépatocellulaire (TP 100 %, albuminémie 39 g/L). Les plaquettes étaient normales à 353 000 G/L. Le



bilan immunitaire mettait en évidence la présence d'anticorps antimitochondries à 1/1600^e de type M2 et des anticorps antinucléaires à 1/1600^e de type moucheté. Les anticorps anti-muscles lisses, anti-LKM, anti-LC1, anti-SLA, anti-sp100 et anti-gp210 étaient négatifs. Les gammaglobulines étaient normales à 13,9 g/L. Les IgM sériques étaient élevées à 3,27 g/L (N<2,2 g/l). Les IgG et IgA étaient dans les limites de la normale. La créatininémie était dosée à 111 µmol/L avec une clairance rénale CKD-EPI estimée à 44 mL/min/1,73 m². L'échographie ne montrait pas de dilatation des voies biliaires, pas de dysmorphie hépatique ni aucun signe d'hypertension portale. Le fibroscan était en faveur d'une cirrhose (sonde XL : 21,8 Kpa, IQR 5.4) de même que le fibrotest (score 0,85). Il n'existait pas de signes d'hypertension portale à l'endoscopie haute. L'ostéodensitométrie mettait en évidence une ostéopénie rachidienne (T-score : -1,8). Devant ce tableau typique de cholangite biliaire primitive, l'indication d'une biopsie hépatique n'était pas retenue et un traitement par AUDC était mis en route à la dose de 15 mg/kg avec un apport vitamino-calcique. Une régression de la cholestase était obtenue mais, après 15 mois de traitement, les critères de réponse Paris 2 n'étaient pas atteints (GGT 2,3N, PAL 2,1 N, bilirubinémie normale) et un traitement par acide obétycholique (OCA), à la posologie initiale de 5 mg/j, était ajouté à l'AUDC. L'apparition d'un prurit coté 2-3/10 par la patiente conduisait à introduire un traitement par cholestyramine. Après 9 mois de bithérapie par AUDC 15 mg/kg/j et OCA 5 mg/kg, le prurit persistait à minima malgré la prise de cholestyramine et la cholestase était imparfaitement contrôlée (GGT 1,4N, PAL 1,9N, bilirubinémie normale). A ce stade, la créatininémie était dosée à 98 µmol/L avec une clairance CKD-EPI 49 mL/min/1,73 m². Le traitement était alors adapté de la façon suivante: réduction de la posologie d'OCA à 5 mg tous les 2 jours et ajout de bézafibrate (BZF) 400 mg/j. Sous trithérapie AUDC-OCA-BZF, le bilan biologique à 3 mois mettait en évidence la régression complète de la cholestase : GGT 0,8 N, PAL 0,9 N. De plus, l'évolution était marquée par la disparition rapide du prurit permettant l'arrêt de la cholestyramine. En revanche, l'insuffisance rénale s'aggravait dès le 3^{ème} mois sous BZF : créatininémie 142 µmol/L et clairance CKD-EPI 31 mL/min/1,73 m². Après arrêt du bézafibrate, la fonction rénale revenait rapidement à son niveau antérieur (créatininémie 97 µmol/L et clairance CKD-EPI 49 mL/min/1,73 m²). Parallèlement, suite à l'arrêt du BZF, la cholestase réapparaissait (GGT 2N, PAL 3N, bilirubinémie normale). Une augmentation de l'OCA à 5 mg/j, sans récurrence du prurit, permettait d'améliorer la cholestase résiduelle (GGT 2N, PAL 1,7N, bilirubinémie normale).

Commentaires

Cette observation illustre les bénéfices et les limites des traitements complémentaires de l'AUDC chez les patients ayant une CBP non répondeurs à ce traitement. Comme détaillé dans les commentaires de la première observation, l'absence de réponse à l'AUDC selon les critères de Paris 2 doit faire envisager l'introduction d'un traitement complémentaire par OCA. Dans le cas présenté ici, l'OCA a été prescrit lors de sa mise sur le marché alors que la patiente était sous AUDC depuis 18 mois. Le délai retenu pour évaluer la réponse à l'AUDC selon les critères Paris 2 a été initialement fixé à 12 mois. Il est aujourd'hui bien établi que l'efficacité de l'AUDC peut être évaluée dès le sixième mois [1, 2]. Ce délai est suffisant pour décider l'introduction de l'OCA. Chez les malades non cirrhotiques ou avec cirrhose Child A, le traitement est démarré à la dose de 5 mg/j. Il est possible qu'un traitement démarré plus progressivement, par exemple 5 mg tous les 2 jours, permette de réduire le risque de prurit qui est l'effet indésirable le plus fréquent. Le cas échéant, l'administration de cholestyramine peut permettre de contrôler le prurit. En cas d'échec, une réduction de la posologie à 5 mg 3 fois par semaine est généralement efficace. Lorsque la tolérance le permet et si la réponse est insuffisante, la posologie peut être augmentée à 10 mg/j à partir du sixième mois. Dans l'étude POISE, ce schéma thérapeutique permettait d'obtenir une réduction des PAL < 1,67N avec bilirubinémie normale chez 46 % des patients (3).

Depuis une vingtaine d'années, l'intérêt des fibrates chez les patients atteints de CBP a été suggéré dans des études pilotes sur de faibles effectifs de patients. En 2018, les résultats de ces études ont été confirmés par un essai randomisé contrôlé multicentrique, l'étude BEZURSO, qui a rapporté l'effet bénéfique du bézofibrate sur des critères biochimiques chez les patients atteints de CBP non répondeurs à l'AUDC [4]. Les fibrates sont des agonistes des récepteurs nucléaires PPAR (Peroxisome Proliferator-Activated Receptors). Ils réduisent la synthèse et la sécrétion des acides biliaires, ont un effet anti-inflammatoire et interviennent dans la régulation du métabolisme des lipides et des glucides. Le bezafibrate est un pan-agoniste des récepteurs PPAR alors que le fenofibrate agit principalement sur les récepteurs alpha [5]. Les fibrates n'ont pas actuellement d'AMM dans l'indication CBP et relèvent donc d'une prescription sur « avis d'expert ». En pratique, le bezafibrate peut être soit ajouté à la bithérapie AUDC-OCA en cas de réponse insuffisante comme illustré par notre observation, soit ajouté à l'AUDC dans le cadre d'une bithérapie AUDC-BZF. Il n'existe pas de donnée concernant l'effet bénéfique potentiel du BZF sur l'évolution histologique et clinique à long terme de la CBP. Dans l'étude BEZURSO, il n'existait pas d'amélioration histologique significative dans le sous-groupe limité de patients ayant eu une biopsie hépatique avant et après les 2 années de traitement par BZF ou placebo [4]. Outre l'effet bénéfique sur les critères



biochimiques de cholestase, le bézafibrate a également un impact positif sur le contrôle du prurit [6]. Les effets indésirables doivent être bien connus et pris en compte lors de la prescription. Une augmentation des transaminases est possible, généralement minime et spontanément régressive. Lorsqu'elle dépasse 5N, elle justifie l'arrêt du traitement. L'atteinte musculaire est plus fréquente, notamment les myalgies (douleurs musculaires sans augmentation de la créatine kinase) rapportées chez 20 % des patients sous bézafibrate dans l'étude BEZURSO versus 10 % chez les patients sous placebo [4]. La survenue d'une rhabdomyolyse (myalgies avec élévation des CPK > 10 N et élévation de la créatinine avec des urines brunes et une myoglobulinurie) est très rare. Le risque est augmenté par l'association avec une statine, l'âge > 70 ans, l'insuffisance rénale et la consommation éthylique excessive. L'augmentation de la créatininémie sous fibrates est bien documentée [7, 8]. Dans la grande majorité des cas, l'altération est minime et la fonction rénale revient rapidement à son niveau initial après arrêt du traitement. Elle est favorisée par l'âge avancé et l'existence d'une insuffisance rénale chronique préexistante [8]. Les principales hypothèses pathogéniques sont une inhibition des prostaglandines vasodilatatrices rénales et une augmentation de la production de créatinine par les cellules musculaires. Les recommandations sont de suivre les règles d'adaptation de la posologie initiale à la fonction rénale puis de surveiller la fonction rénale parallèlement aux tests hépatiques. Un arrêt du traitement est recommandé en cas d'augmentation de la créatininémie de plus de 30 % [9]. Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer le bénéfice du bézafibrate à long terme sur des critères anatomopathologiques et cliniques et pour préciser sa place par rapport à l'OCA.

L'élargissement de l'arsenal thérapeutique de la CBP après une trentaine d'années de traitement limité à l'AUDC ouvre la voie à une meilleure prise en charge du sous-groupe de malades ayant une réponse insuffisante à ce traitement.

Références

1. European Association for the Study of the Liver. EASL clinical practice guidelines: the diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017;67:145-72.
2. Zhang LN, Shi TY, Shi XH, et al. Early biochemical response to ursodeoxycholic acid and long-term prognosis of primary biliary cirrhosis: results of a 14-year cohort study. *Hepatology* 2013;58:264-72.
3. Nevens F, Andreone P, Mazella G et al. A placebo-controlled trial of obeticholic acid in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 2016;375:631-43.
4. Corpechot C, Chazouilleres P, Rousseau A, et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 2018;378:2171-81.
5. Ghonem NS, Assis DN, Boyer JL. Fibrates and cholestasis. *Hepatology* 2015;62(2):635-43.
6. Kremer AE, Le Cleac'h A, Lemoine S, et al. Antipruritic effect of bezafibrate and serum autotaxin measures in patients with primary biliary cholangitis. *Gut* 2019;68:1902-3.
7. Davidson MH, Armani A, McKenney JM, et al. Safety considerations with fibrate therapy. *Am J Cardiol* 2007;99:3C-18C.
8. Attridge RL, Frei CR, Ryan L, Koeller J, Linn WD. Fenofibrate-associated nephrotoxicity: a review of current evidence. *Am J Health Syst Pharm* 2013;15;70:1219-25.
9. Kostapanos MS, Florentin M, Elisaf MS. Fenofibrate and the kidney: an overview. *Eur J Clin Invest* 2013;43:522-31.

Le syndrome de chevauchement - Cholangite biliaire primitive/hépatite auto-immune

Bertrand Hanslik (Montpellier)

Le diagnostic d'une cholestase n'est pas toujours aisé. Dans le cas où il ne s'agit pas d'un obstacle extra-hépatique et qu'il n'y a pas d'évidence au diagnostic de cholangite biliaire primitive (CBP), la démarche diagnostique fait rechercher dans les autres causes de cholestase intra-hépatique, qui s'articulent au cours de deux grands mécanismes initiaux différents : d'une part l'obstruction des voies biliaires intra-hépatiques, avec principalement la CBP et les autres maladies ductopéniantes et d'autre part, une altération de la sécrétion biliaire hépatocytaire (sans lésion des canaux biliaires (Figure 1).

Dans le contexte des maladies hépatiques immuno-médiées, la physiopathologie étant encore mal comprise, c'est la collecte de critères positifs et négatifs qui permet le plus souvent d'individualiser

CBP: Diagnostic différentiel

Cholestases intra-hépatiques

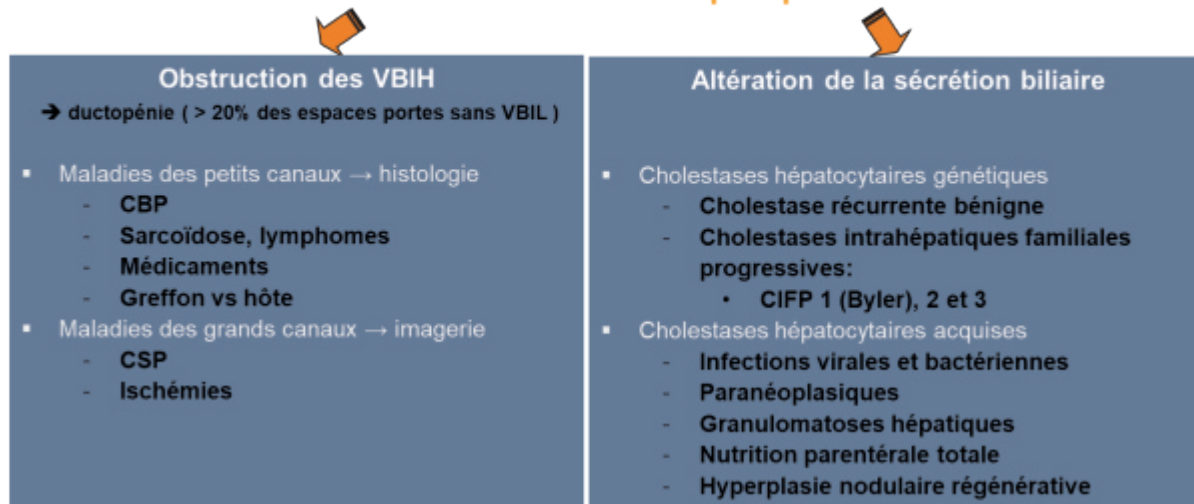


Figure 1

Diagnostic différentiel des cholestases intra-hépatiques

les 3 pathologies prédominantes : la CBP, l'hépatite auto-immune (HAI), et la cholangite sclérosante primitive (CSP). En pratique clinique, il n'est pas difficile de constater que les caractéristiques de ces différentes pathologies sont parfois présentes chez un même patient. Faut-il faire de cette situation une entité différente, nécessitant une prise en charge différente ? Rappelons aussi qu'au cours de la CBP, des manifestations extra-hépatiques auto-immunes sont fréquemment associées [1], n'impactant pas l'histoire naturelle ni la survie, mais peuvent clairement diminuer la qualité de vie. Il faut donc les rechercher de façon systématique. Les plus fréquentes sont le syndrome sec, les dysthyroïdies, le syndrome de Raynaud.

Chevauchement (ou OVERLAP en anglais) CBP/HAI

Le diagnostic de ces 2 maladies est détaillé dans les articles qui leur sont consacrés dans ce dossier. Le chevauchement (ou overlap) de ces 2 pathologies est une situation assez fréquente, allant jusqu'à 10 % des cas [2]. Si la définition de ce concept est relativement consensuelle, il n'en est pas de même des critères diagnostiques. En pratique, la discussion se fait lorsque la présence de critères des deux pathologies est constatée. Cette fréquence varie selon les critères retenus, qui peuvent être immunologiques, biochimiques, radiologiques ou histologiques. Le plus souvent, le problème se pose au diagnostic initial (formes simultanées) mais les symptômes peuvent parfois être séquentiels (formes successives). La fragilité du diagnostic se reflète dans les noms donnés à cette situation : CBP avec hépatite auto-immune secondaire, forme hépatitique de la CBP, parfois cholangite auto-immune, et est source de querelles d'experts. Les difficultés diagnostiques sont également bien illustrées par le fait que dans bon nombre de cas, le diagnostic de syndrome de chevauchement n'est porté qu'après un « reclassement » secondaire.

Le syndrome de chevauchement peut se voir comme l'association des deux maladies, bien distinctes, ou bien comme un « variant » de CBP et d'HAI s'inscrivant dans le spectre continu des hépatopathies auto-immunes, dont les extrêmes seraient la CPB et l'HAI. Si l'on prend l'exemple du critère hépatite d'interface, la figure 2 montre que sa fréquence varie selon le diagnostic : importante en cas d'hépatite auto-immune, mais aussi observée à un moindre degré chez des patients ayant une CPB ou une CSP. Des courbes comparables peuvent être construites pour d'autres paramètres diagnostiques tels que les auto-anticorps, le taux d'immunoglobuline, ou les paramètres biochimiques enzymatiques...

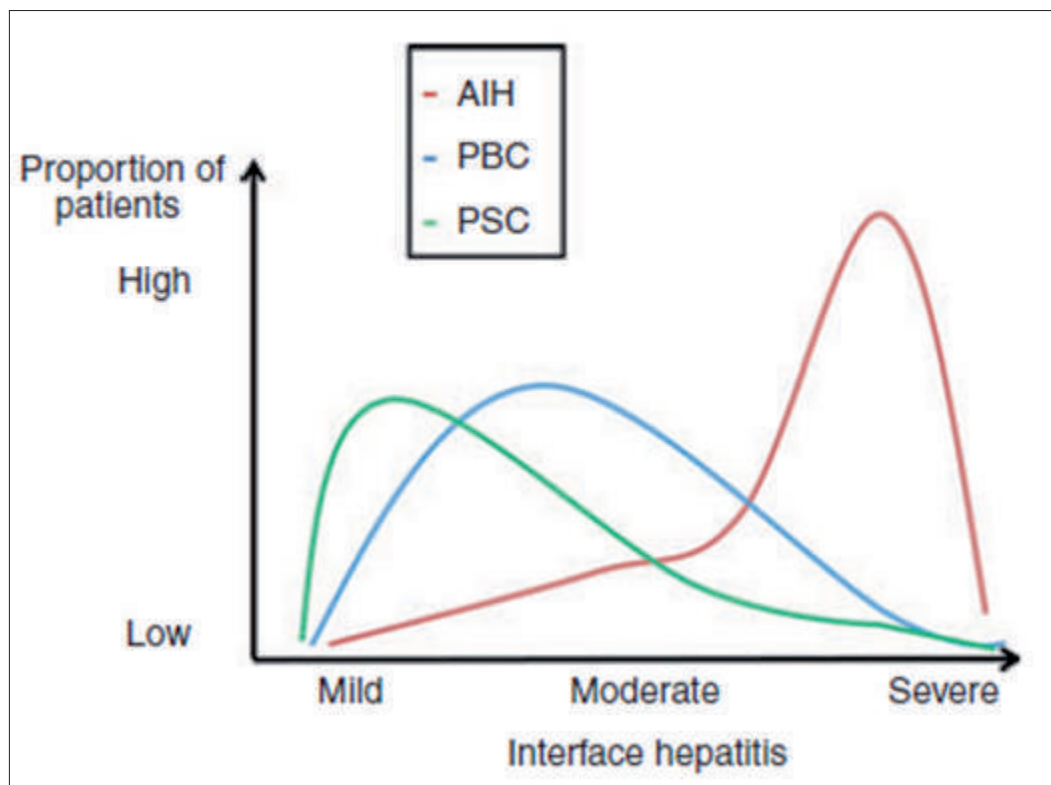


Figure 2
Fréquence relative de l'hépatite d'interface selon l'hépatopathie auto-immune considérée
 (D'après Trivedi PJ, Aliment Pharmacol Ther 2012)

Face à ces difficultés diagnostiques, il est tentant d'utiliser des scores pour aider à un classement pertinent. L'utilisation du score international d'hépatite auto-immune [2] est en fait inadaptée. Ce score a été conçu initialement pour inclure des populations homogènes dans des protocoles et pour différencier l'hépatite auto-immune des maladies cholestatiques en tenant compte de manière négative des signes de lésions biliaires. De plus, on a rarement l'ensemble des items disponibles, notamment les données d'une biopsie hépatique. Le score international simplifié publié en 2008 [3], qui impose également la réalisation d'une biopsie hépatique, est largement utilisé bien que là aussi non pensé et non évalué pour cette utilisation.

Dans un but louable de clarification et de pragmatisme, les critères de Paris sont ceux retenus par l'European Association for the Study of the Liver (EASL) pour le diagnostic de syndrome de chevauchement [4]. Ces critères avaient été identifiés chez des patients ayant reçu une corticothérapie pour traiter la composante inflammatoire de leur maladie [5]. Notons là encore qu'un critère indispensable est celui de l'évaluation d'une hépatite d'interface, nécessitant donc la réalisation d'une biopsie hépatique. La présence d'auto-anticorps SLA et d'anti-DNA natifs serait une aide pour retenir le diagnostic [6]. Cependant, on doit retenir que la présence isolée d'un type d'auto-anticorps ne permet pas à lui seul de porter le diagnostic d'une maladie associée et donc de syndrome de chevauchement.

Au-delà du problème des critères diagnostiques de ce syndrome, l'objectif essentiel reste d'identifier les malades chez lesquels il est nécessaire d'associer les traitements respectifs de la CBP et de l'HAI, soit l'acide ursodésoxycholique et les immunosuppresseurs.

Au total, on se retrouve dans une situation où l'on cumule un défaut de définition consensuelle, un défaut de critères diagnostiques fermes, un défaut de profil sérologique (auto-anticorps) spécifique. Contexte aggravé par l'absence d'essais thérapeutiques contrôlés. Depuis les travaux de Chazouillères et collaborateurs [7], le traitement des syndromes de chevauchement s'est un peu codifié, à la lumière également de quelques travaux rétrospectifs, dont un travail multicentrique international [8].



Propositions pour un traitement pragmatique

En l'absence d'études contrôlées, difficiles à mener dans cette situation, la stratégie proposée repose sur un faible niveau de preuve. Chez un patient atteint de CBP présentant une cytolysse modérée, un traitement par AUDC seul peut être proposé dans un premier temps. En cas de non réponse à l'AUDC après trois mois (ou si l'élévation de l'ALAT ou des IgG est « importante », il est difficile de donner un seuil), une biopsie hépatique est indiquée pour rechercher et évaluer une éventuelle hépatite d'interface. La confirmation de ce facteur d'agression hépatique justifie, en cas d'intensité sévère, l'association d'emblée à l'AUDC d'un traitement corticoïde et d'un immunosuppresseur. Dans le cas où l'hépatite d'interface est d'intensité modérée, on peut décider de poursuivre l'AUDC seul pendant trois mois supplémentaires avant d'ajouter un immunosuppresseur si la non réponse biochimique se confirme. En l'absence d'hépatite d'interface, doit se discuter l'indication d'un traitement de seconde ligne pour une CBP en échec à l'AUDC, et après avoir recherché une cause corrigible à cet échec [9].

Conclusion

Au total, le syndrome de chevauchement CBP hépatique auto-immune n'est pas exceptionnel. L'utilisation des critères diagnostiques de Paris, imposant la réalisation d'une biopsie hépatique, est actuellement la plus adaptée au diagnostic. Il faut cependant faire attention à ne pas surdiagnostiquer ce syndrome (faire par exemple attention à une éventuelle toxicité médicamenteuse associée) afin de ne pas surtraiter. Il faut également faire attention à ne pas sous-estimer ce diagnostic et répéter les évaluations au cours du suivi, afin de ne pas laisser évoluer une hépatopathie sous-jacente plus sévère. Il faut donc ne pas hésiter à soumettre ces dossiers à des réunions d'experts afin d'optimiser la prise en charge de ces patients.

Références

1. Floreani A, Franceschet I, Cazzagon N et al. Extrahepatic autoimmune conditions associated with primary biliary cirrhosis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2015; 48(2-3):192-7.
2. Alvarez F et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-938.
3. Hennes EM, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, et al. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;48:169-176
4. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 2017; 67:145-172.
5. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998;28:296-301.
6. Nguyen HH, Shaheen AA, Baeza N, et al. Evaluation of classical and novel autoantibodies for the diagnosis of Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS). 2018 PLoS ONE 13(3):e0193960. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193960>
7. Chazouillères O, Wendum D, Serfaty L, Rosmorduc O, Poupon R. Long term outcome and response to therapy of primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *J Hepatol* 2006; 44(2):400-6.
8. Ozaslan E, Efe C, Heurgué-Berlot A, Kav T, et al. Factors Associated With Response to Therapy and Outcome of Patients With Primary Biliary Cirrhosis With Features of Autoimmune Hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:863-869.
9. Boberg KM et al. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011;54:374-385.

Hépatite auto immune et critères diagnostiques

Sophie Bonnivard (Reims)

Épidémiologie

L'hépatite auto immune (HAI) est une maladie hépatique chronique inflammatoire à prédominance féminine 70 à 80 %. Elle est considérée comme une maladie relativement rare avec une prévalence de 16 à 18 cas pour 100 000 habitants en Europe. Son incidence est en augmentation comme le montre une vaste étude danoise dont l'incidence a pratiquement doublé entre 1994 et 2012 [1]. La maladie peut



débuter à tout âge mais l'on note deux pics d'incidence, vers 30 ans d'une part et 55 ans d'autre part. Les HAI ont longtemps été considérées comme des maladies du sujet jeune. Cependant, la fréquence des HAI chez les personnes âgées a probablement été sous-estimée dans les études anciennes : Le pic réel d'incidence se situerait après 60 ans. Jusqu'à 20 % des patients ayant une HAI ont plus de 60 ans [2].

Critères diagnostiques

Le diagnostic d'HAI repose sur des critères cliniques, biologiques, histologiques et sur l'absence d'autre cause. Cependant aucun élément n'est spécifique.

Présentation clinique

Le mode de présentation des HAI est très polymorphe, pouvant aller de formes pauci symptomatiques découvertes de façon fortuite dans 34 % des cas à une hépatite aiguë, (25 à 30 % des cas), subfulminante voire fulminante (5 % des cas). Elle se manifeste dans 2/3 des cas de façon insidieuse, par des symptômes aspécifiques (asthénie, anorexie, douleurs abdominales, arthralgies...). Un terrain auto-immun est associé dans 15 à 25 % des cas. La présence d'une hépatopathie chronique est fréquente au moment du diagnostic (1/3 des cas). En l'absence de traitement, l'évolution se fait vers la cirrhose avec une mortalité de 40 % à 6 mois [3].

Critères biologiques

L'HAI est caractérisée par une hypergammaglobulinémie et une augmentation sélective de la concentration des immunoglobulines G (IgG). Les taux d'IgA et d'IgM sont généralement normaux. L'élévation des gammaglobulines et en particulier de la concentration sérique en IgG est un critère essentiel de l'HAI, présent dans 85 % des cas. La prévalence est plus faible en phase aiguë avec des taux d'IgG dans les normes dans 25 à 40 % des cas. Par ailleurs, il existe une grande variabilité des taux de gammaglobulines et d'IgG dans la population. Certains patients présentent une augmentation relative de leur taux d'IgG qui reste dans les valeurs hautes de la normale compte tenu de leur très faible taux d'IgG naturelle. On note alors une chute marquée au cours du traitement parfois même à des taux inférieurs à la normale.

L'HAI est aussi caractérisée par la détection d'auto-anticorps sériques. Leur présence n'est cependant pas constante. Les anticorps anti-nucléaires (AAN), anti muscle-lisses (AML), et anti-LKM1 sont les plus fréquents. Une classification basée sur les auto-anticorps présents a été proposée en 1994 [4]. Les HAI sont divisées en 2 types : le type 1 avec la présence d'AAN ou d'AML et le type 2 avec la présence d'anticorps anti-LKM1. L'HAI de type 1 est la plus fréquente dans le monde (80 % des cas). Les auto-anticorps sont considérés comme positifs quand ils sont détectés à une dilution au moins égale à 1/40 dans l'HAI-1. Aucun de ces auto-anticorps n'est spécifique, leur présence n'est pas constante ; ils peuvent être négatifs en phase aiguë et devenir positifs quelques mois plus tard, au cours de l'évolution de la maladie [5].

Les AAN sont fréquents dans l'HAI (70 % des HAI-1). Ils sont présents de façon isolée dans 15 % des cas ou en association avec les AML (54 %). Cependant, les AAN ne sont pas spécifiques et peuvent être présents dans d'autres hépatopathies (NASH, hépatite virale B et C), et être associés à de nombreuses pathologies. Leur prévalence est de 15 % dans la population générale. Les cibles antigéniques sont mises en évidence par technique d'immunofluorescence indirecte (IFI). Elles sont nombreuses et leur spécificité est faible dans l'HAI. Il est donc indispensable de déterminer la spécificité de l'anticorps détecté. Le profil d'IFI dans l'HAI est homogène dans 35 % des cas et moucheté dans 35 % des cas.

Les AML sont présents dans plus de 85 % des HAI. Le typage des AML par IFI est indispensable. Un profil de fluorescence anti-actine est spécifique de l'HAI (80 %). Un anticorps anti-muscle lisse non actine n'a aucune spécificité vis à vis des HAI-1. Ils peuvent néanmoins être présents dans d'autres pathologies (hépatites virales, médicamenteuses, connectivites, maladies endocriniennes...). Ils sont par ailleurs détectés chez 10 % des sujets sains.

Les anticorps anti-SLA sont présents dans 15 à 30 % des HAI-1. Ils représentent un excellent marqueur diagnostique car leur spécificité est excellente (supérieure à 99 %). Ils ont donc un intérêt dans les formes séronégatives (13 % des cas). Leur détection nécessite cependant une technique ELISA complexe. Certaines études ont suggéré que leur présence était un facteur de mauvais pronostic avec des formes plus sévères d'HAI. Ces associations restent cependant controversées car les études étaient représentées



par une population pédiatrique dont l'évolution est souvent plus sévère [6]. Par ailleurs, les anticorps anti-SLA pourraient permettre d'évaluer le risque de rechute à l'arrêt du traitement. En effet, selon certaines études, la rechute après traitement était significativement plus fréquente chez les patients anti SLA positifs [7]. Leur intérêt pronostic reste à confirmer.

Les pANCA sont considérés à l'origine comme spécifiques de la Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) et des maladies inflammatoires chroniques intestinales. Ils sont fréquents dans les HAI-1 et ont donc, eux aussi, un intérêt dans les formes séronégatives.

Critères histologiques

La biopsie hépatique est indispensable au diagnostic, elle permet d'évaluer l'activité inflammatoire, le degré de fibrose et d'éliminer des maladies associées (CBP, CSP...). Devant une présentation aiguë, la biopsie hépatique ne doit pas différer le début du traitement. Dans sa forme typique, l'HAI est caractérisée par un infiltrat inflammatoire lympho-plasmocytaire portal s'étendant vers le parenchyme hépatique immédiatement adjacent (lame bordante) où il est responsable de nécrose hépatocytaire appelée hépatite d'interface. Cependant aucun de ces critères n'est pathognomonique de l'HAI et l'absence de plasmocyte n'exclut pas le diagnostic.

Des formes atypiques ont été décrites, caractérisée par une atteinte centro-lobulaire isolée. Il pourrait s'agir d'une forme débutante d'HAI ou d'une forme différente. Le diagnostic différentiel est l'hépatite médicamenteuse et reste donc un diagnostic difficile à établir en cas de prise de médicament potentiellement hépatotoxique. Le diagnostic d'hépatite médicamenteuse immuno-allergique doit donc être posé qu'après surveillance prolongée des transaminases avec retour et maintien à des valeurs normales pendant plusieurs années.

Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels sont nombreux que se soit sous une présentation chronique (NASH, hépatites virales...) ou aiguë (hépatite médicamenteuse, hépatites virales...). Une hépatite médicamenteuse peut miner une HAI. La fréquence des hépatites de type auto-immune induites par un médicament chez les patients présentant les caractéristiques classiques de l'hépatite auto-immune est de 9 %. La minocycline et la nitrofurantoïne sont impliquées dans 90 % des cas [8]. Par ailleurs, il existe également des formes de chevauchement où les critères diagnostiques d'HAI peuvent être associés à des critères diagnostiques de la CBP ou de la CSP. Le diagnostic de syndrome de chevauchement peut être posé grâce à l'association de 3 critères diagnostiques simples pour chaque maladie. Le diagnostic est retenu si 2 des 3 critères sont présents. Par ailleurs des formes d'HAI avec anticorps anti-mitochondrie positifs, sans cholangite histologique ni cholestase ont été décrites. Elles ne témoignent pas d'un chevauchement avec une CBP et n'en augurent pas le développement ultérieur. Les anticorps anti-mitochondrie peuvent être les seuls présents dans certains cas d'HAI, même en l'absence de CBP (8 à 12 %) [9].

Scores diagnostics

L'ensemble de ces critères rend souvent le diagnostic d'HAI difficile alors qu'il est nécessaire de réaliser un diagnostic précoce. En effet, l'évolution naturelle de l'HAI aboutit à la constitution rapide d'une hépatopathie chronique. Des scores diagnostiques ont donc été proposés afin de caractériser ces formes atypiques.

Le score international d'HAI proposé en 1993 puis revisité en 1999 permet d'établir un diagnostic probable ou certain d'HAI [10, 11]. Ce score comporte des points positifs et négatifs afin éliminer les diagnostics différentiels. Il ne prend donc pas en compte les syndromes de chevauchement. Il tient compte de la réponse au traitement ainsi que de la survenue d'une rechute à l'arrêt du traitement. Il compte de nombreux items, cliniques et paracliniques, rarement déterminés en totalité dans la pratique courante.

Un score diagnostique simplifié a donc été proposé en 2008 [12]. Ce score plus simple comprend des items biologiques, histologiques et l'exclusion d'une hépatite virale. Il semble plus adapté au diagnostic des syndromes de chevauchement. Mais il semble être souvent en défaut dans les formes aiguës / fulminantes. Le diagnostic d'HAI est considéré comme probable si le score est $>$ ou $=$ à 6, comme certain si le score est $>$ ou $=$ à 7. Ce score a une sensibilité plus faible mais une meilleure spécificité (90 vs 73 %). Il reste à être validé dans des études prospectives.



Conclusion

Les présentations des HAI sont très hétérogènes et aucun critère diagnostique n'est pathognomonique. Leur diagnostic reste difficile et le restera probablement malgré des systèmes de score. Les scores diagnostiques restent malgré tout une aide au clinicien dans les formes atypiques. Le score simplifié, plus facilement utilisable en clinique, a été validé. Il est important d'évoquer une HAI devant toute hépatite d'origine indéterminée, aiguë ou chronique, afin de mettre en route un traitement adapté. Seule la réponse à l'immunosuppression confirme réellement le diagnostic d'HAI.

Références

1. Gronbaek L, Vilstrup H, Jepsen P, et al. Autoimmune hepatitis in Denmark: Incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. *J Hepatol* 2014;60:612-617.
2. Schramm C, Kanzler S, et al. Autoimmune Hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001; 96(5):1587-91.
3. Roberts SK, Thorneau TM, Czaja AJ. *Gastroenterol* 1996;110(3):848-57.
4. Czaja AJ, Albert J, et al. The Validity and Importance of Subtypes in Autoimmune Hepatitis: A Point of View. The Validity and Importance of Subtypes in Autoimmune Hepatitis: A Point of View. *Am J Gastroenterol* 1995;90(8):1206-1211.
5. Lohse AW, et al. Diagnostic Criteria for Autoimmune Hepatitis : Scores and More. *Dig Dis* 2015;33(2):47-52.
6. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos D, Lopes A et al. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatol* 2002;35(3):658-664.
7. Barres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, et al. Establishment of standardised SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence, and clinical characteristic. *Gut* 2002;51(2):259-264.
8. Czaja AJ. Drug-induced Autoimmune-Like hepatitis. *Dig Dis* 2011;56(4):958-976.
9. O'Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatol* 2008;48(2):550-6.
10. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatol* 1993;18(4):998-1005.
11. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31(5):929-38.
12. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Parés A, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatol* 2008;48(1):169-76.

Maladies cholestatiques rares

Thierry Fontanges (Bourgoin-Jallieu)

Si la CBP et la CSP représentent la majorité des maladies cholestatiques chroniques de l'adulte, le praticien peut être confronté à des identités rares comme la cholangite progressive chronique familiale de l'adulte ou plus fréquentes mais insuffisamment connues comme le LPAC syndrome.

Le LPAC syndrome

On ne dispose pas de chiffre précis sur son incidence, mais cette affection est probablement sous-estimée. Il s'agit d'une maladie liée à une mutation du gène ABCB4 dans près d'un cas sur deux [1]. D'autres mutations sont également décrites. Dans tous les cas, il s'agit d'une sursaturation de la bile en cholestérol. La composition de la bile est ainsi modifiée et par conséquent, on observe une bile lithogène, source de complications cliniques.

Quand pensez à un LPAC syndrome ?

Il s'agit surtout de femmes jeunes sans surpoids aux antécédents familiaux de cholécystectomie pour lithiase et/ou de cholestase gravidique qui présentent un tableau clinique de douleurs épigastriques souvent transfixiantes évoquant une migration lithiasique [2-3]. La prise d'œstroprogestatifs augmente le risque de formation de microlithiases biliaires et devra être recherchée à l'interrogatoire tout comme la notion d'épisodes cliniques identiques d'intensité variable dans le passé et habituellement résolutifs.



Que faut-il proposer ?

La réalisation d'un bilan biologique hépatique permet de constater une élévation des transaminases, synchrones des douleurs. On peut observer parfois une élévation du taux sanguin de lipase correspondant à une réaction pancréatique.

L'imagerie par simple échographie est très importante : le radiologue devra rechercher des images en « queue de comète » intrahépatiques : cônes d'ombre traduisant la présence de microlithiasés intrahépatiques ; la vésicule biliaire n'est pas forcément lithiasique.

L'écho-endoscopie bilio-pancréatique est souhaitable pour s'assurer de la vacuité de la voie biliaire principale et proposer en cas de lithiasé cholédocienne, une sphinctérotomie endoscopique. Cet examen permettra également de bien visualiser le pancréas.

Faut-il envisager une analyse génétique ?

Celle-ci est évidemment intéressante mais n'est pas obligatoire ; une fois sur deux, on détectera une mutation ABCB4. D'autres mutations sont associées au LPAC syndrome comme la mutation ABCG5/8.

Quel traitement envisager ?

La cholécystectomie n'est pas recommandée s'il n'y a pas de signe de cholécystite. Malgré un tableau clinico-biologique et radiologique évocateur de migration lithiasique, la présence d'une vésicule lithiasique sans signe de cholécystite ne justifie pas une cholécystectomie. En revanche, une fois le diagnostic posé, il convient d'initier un traitement par Acide Ursodésoxycolique à la dose de 10mg/kg/j [4]. Il est conseillé de débiter le traitement à demi-dose pour s'assurer de sa bonne tolérance (une accélération du transit est parfois observée).

Il paraît nécessaire de suspendre la contraception par œstrogénostatifs. Sous AUDC, on peut observer une régression lithiasique échographique. Le traitement poursuivi au long cours permettra de diminuer le risque de cholestase gravidique [5] au sein de cette population jeune.

Faut-il envisager une enquête familiale ?

Celle-ci est souhaitable pour dépister d'autres cas afin de prévenir les risques liés à cette bile lithogène : changement de méthode de contraception si besoin, introduction préventive d'AUDC. Il convient de sensibiliser les radiologues échographistes sur la nécessité d'un examen approfondi à la recherche de « queues de comète ».

Conclusion

Il faut penser au LPAC syndrome afin d'éviter la répétition de crises douloureuses épigastriques anxiogènes, d'examenés inutiles parfois invasifs et d'apporter une bonne qualité de vie grâce à un traitement simple.

Références

1. Pasmant E, Goussard P, Baranes L, et al. First description of ABCB4 gene deletions in familial low phospholipid-associated cholelithiasis and oral contraceptives-induced cholestasis. *Eur J Hum Genet* 2012;20:277-82
2. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, Parc R, Taboury J, Poupon R. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology* 2003;125:452-59
3. Condat B, Zanditenas D, Barbu V, et al. Prevalence of low phospholipid-associated cholelithiasis in young female patients. *Dig Liver Dis* 2013;45:915-9.
4. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007;2:29.
5. Poupon R, Rosmorduc O, Boëlle PY, et al. Genotype-phenotype relationships in the low-phospholipid-associated cholelithiasis syndrome: a study of 156 consecutive patients. *Hepatology* 2013;58:1105-10.



La cholestase chronique progressive fibrosante de type 3 (PFIC3) - De quoi s'agit-il ?

Cette maladie est la conséquence d'un défaut d'excrétion des phospholipides dans la bile. Ainsi, un faible taux de phospholipides dans la bile et un ratio cholestérol biliaire/ phospholipides biliaires très élevé [1] ainsi que le ratio Sels biliaires/phospholipides auront pour conséquence de renforcer le caractère détergent des sels biliaires. La conséquence sera l'apparition de lésions épithéliales de cholangite. De plus, cela modifiera la composition de la bile et augmentera la lithogénèse [2].

La fréquence est rare ($1/10^4$) ; la transmission est autosomique récessive [1].

Comment évoquer cette maladie ?

Les symptômes débutent insidieusement dans l'enfance souvent par un prurit et/ou par des signes biologiques de cholestase mais le diagnostic peut être plus tardif chez le jeune adulte [3]. Il existe fréquemment un retard staturo-pondéral et un interrogatoire approfondi peut dépister une consanguinité [6]. Le sex-ratio est de 1.

Du point de vue biologique, la gamma GT est augmentée. On peut conseiller un dosage sérique des acides biliaires qui sont peu élevés. L'échographie hépatique est sans particularité. La persistance d'une cholestase fluctuante au long cours, en présence d'une échographie hépatobiliaire normale, incite à réaliser une biopsie hépatique : l'histologie montre une maladie chronique fibrosante des petites voies biliaires, une ductopénie des petits rameaux.

Rarement, le mode de révélation peut être brutal sous forme d'une cholécystite aiguë lithiasique.

Que faut-il éliminer ?

Le diagnostic de PFIC 1 et 2 (gamma-GT normale), de maladie d'Alagille se révèlent très tôt dans l'enfance (taux élevé d'acides biliaires sériques). De principe, il convient d'éliminer une hépatopathie auto-immune et métabolique (maladie de Wilson et déficit en alpha1 antitrypsine). En fait, dans ce contexte d'un sujet jeune, il faut rechercher une toxicité médicamenteuse notamment hormonale, une dysthyroïdie (prurit-cholestase).

L'imagerie permettra d'éliminer une obstruction des voies biliaires ou une maladie des voies biliaires extra-hépatiques, notamment une cholangite sclérosante primitive (bili-IRM) ; cette dernière étant certainement le diagnostic le plus difficile à écarter [2, 4].

De manière exceptionnelle, on peut constater une gamma GT normale : on parle de « PFIC3 like », maladie observée dans un contexte particulier (population Amish) et correspondant à une variante de la PFIC3.

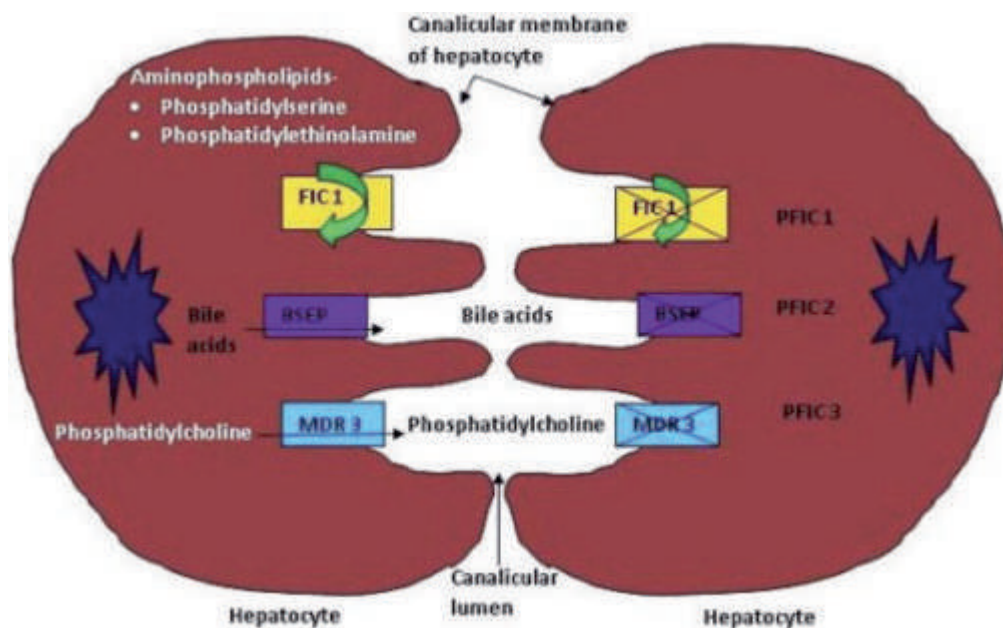
Quel apport de l'étude génétique ?

Dans cette affection, on constate une mutation codant pour le gène *ABCB4* (protéine MDR 3 : glycoprotéine P classe III Multi Drug Resistance) localisée sur le chromosome 7 [1]. Cette glycoprotéine normalement sécrétée agit comme translocateur de phospholipides au pôle canaliculaire de l'hépatocyte et permet ainsi l'excrétion des phospholipides (phosphatidylcholine).

Ces mutations sont nombreuses expliquant les différents profils cliniques. La mutation observée est différente pour la Cholestase familiale intrahépatique de type 1 (gène *ATP8B1*) ou de type 2 (gène *ABCB1*).

Quelle évolution ?

Les profils évolutifs sont variables ; la progression de la fibrose peut se faire vers la défaillance hépatocellulaire.



Srivastava JA. Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clin Exp Hepatol* 2014;4(1):25-36.

Quel traitement envisager ?

Il repose sur l'AUDC à la dose de 12 à 15mg/J comme dans la cholangite biliaire primitive [5]. Son efficacité dépend du taux de phospholipides dans la bile (> 7 %) : ce traitement est efficace chez 2/3 des patients. Bien entendu, il importe de prendre en charge le prurit (émollients, cholestyramine, antihistaminiques, sédatifs, rifampicine).

Il faudra bien penser à compenser les déficits vitaminiques (ADEK) du fait de la cholestase chronique. Dans les situations les plus sévères, se pose l'indication de transplantation.

Références

1. Jacquemin E. Role of multidrug resistance 3 deficiency in pediatric and adult liver diseases. *One gene for three diseases*. *Liv Dis*. 2001;21:551-562.
2. Jacquemin E, Olivier Bernard, Michelle Hadchouel, et al. The wide spectrum of multidrug resistance 3 deficiency: From neonatal cholestasis to cirrhosis of adulthood. *Gastroenterology*. 2001;120:1448-1458.
3. Ziol M, Barbu V, Rosmorduc O, et al. ABCB4 heterozygous gene mutations associated with fibrosing cholestatic liver disease in adult. *Gastroenterology* 2008;135:131-141.
4. Debray D, Pariente D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
5. Davit-Spraul A, Fabre M, Branchereau S, et al. ATP8B1 and ABCB11 analysis in 62 children with normal gamma-glutamyl transferase progressive familial intrahepatic cholestasis (PFIC): phenotypic differences between PFIC1 and PFIC2 and natural history. *Hepatology* 2010;51:1645-55.
6. Gunaydin M. Progressive familial intrahepatic cholestasis: diagnosis, management, and treatment. *Hepato Med* 2018;10:95-104.

Approche innovante pour la Fatigue dans la CBP : Les « Ateliers Patients »

Béatrice Monnier

REVHEPAT - Pavillon Abrami, 100, Boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy
bea.monnier15@orange.fr

La Cholangite Biliaire Primitive (CBP) est une pathologie qui atteint les voies biliaires intra-hépatiques. Elle est souvent asymptomatique. Les principaux symptômes sont une très grande fatigue, un prurit et un ictère.



Elle se manifeste plus fréquemment chez les femmes entre 40 et 60 ans et peut évoluer vers la cirrhose. La fatigue est « un symptôme subjectif déplaisant qui envahit tout le corps, allant d'un sentiment de lassitude à l'exténuation et interférant avec les capacités de l'individu à fonctionner comme il le fait habituellement » [1]. La fatigue peut avoir une origine multifactorielle. Ses causes peuvent être fonctionnelles, physiologiques, psychologiques, toxiques, environnementales ou liées à des addictions. En effet, la fatigue est rapportée par plus de 50 % des patients. Elle peut être sévère dans 20 % des cas. Elle est décrite comme physique, affective, cognitive. Elle est non corrélée à la sévérité de la maladie et n'est pas modifiée par les traitements de la CBP ou par transplantation. Il n'existe pas de traitement spécifique.

Dans son offre de soins, le médecin peut se sentir démuné face aux patientes, après avoir éliminé toute autre cause ou cause associée. L'approche est difficile. Il est nécessaire de quantifier la fatigue en s'appuyant, par exemple, sur des questionnaires spécifiques afin d'apprécier l'impact sur la qualité de vie. Celle-ci peut être aggravée par l'isolement social. L'étude Albi menée auprès des patients montre qu'1/3 d'entre eux ne communiquent pas sur cette maladie « invisible » et que 70 % sont anxieux et 40 % dépressifs [2]. Il est donc nécessaire d'élaborer des stratégies d'adaptation.

Dans le cadre du programme ambulatoire d'éducation thérapeutique du Réseau Ville-Hôpital REVHEPAT, des ateliers sont animés par la psychologue et un patient intervenant. Deux ateliers ont lieu à 1 mois d'intervalle.

- ▶ Le premier « La fatigue et moi » évalue le retentissement sur la vie quotidienne. Il a pour objectif de permettre aux patients de reconnaître les manifestations de leur fatigue, de mettre des mots sur leur ressenti, d'évaluer sa sévérité et son impact ;
- ▶ Le second « action et repos » apporte des mesures simples et pratiques pour réduire la fatigue et améliorer le quotidien, repérer les obstacles qui empêchent d'aller mieux et définir le repos. Il est recommandé d'avoir une consommation modérée voir minime d'alcool, une activité physique régulière. Pour réduire la fatigue, il faut limiter les facteurs pouvant l'aggraver tels que la consommation excessive, le surpoids, la sédentarité... Une réorganisation du quotidien est à envisager concernant l'alimentation, la vie personnelle et professionnelle.

Dans ce cadre, sont accueillis 4 à 8 patients par atelier (CBP, HAI, quelques autres maladie chroniques du foie) et l'entourage. Les outils d'animation utilisés : arbre de Pip Wilson, photo langage, échelle de mesure de fatigue, travail en petits groupes, relaxation. Depuis fin 2017, 12 ateliers ont été menés. Dans les questionnaires de satisfaction, la grande majorité des patients expriment leur intérêt, l'utilité et la réassurance dans la rencontre des autres patients.

La fatigue est le principal symptôme, parfois invalidante au quotidien. Elle est difficile à caractériser et à exprimer. Sa prise en charge est nécessaire pour améliorer la vie du patient. En l'absence de traitement spécifique, les approches non médicamenteuses pluridisciplinaires sont indispensables et au mieux mises en place à travers l'éducation thérapeutique. Les ateliers collectifs sont particulièrement adaptés pour sortir de son isolement, pouvoir en parler, apprendre à déculpabiliser, « apprivoiser » sa fatigue, adapter les activités familiales et professionnelles, l'équilibre alimentaire et l'activité physique.

Références

1. Aurières C, Boyer N, Monnier B, Untas A, Intercept. Brochure la fatigue dans la cholangite biliaire primitive (CBP).
2. EASL. Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of Hepatology 2017-67;145-172.

Cholangite biliaire primitive – Le point de vue des patients

Angela Leburgue

Association albi- 3, rue Louis Le Vau -78000 Versailles

Pourquoi une association de patients ?

ALBI (Association pour la Lutte contre les maladies Inflammatoires du foie et des voies Biliaires) est née en 2003 de la volonté d'un petit groupe de personnes. Ils constataient que la rareté de la maladie,

inconnue du public et même mal connue du corps médical, chronique, grave, nécessitant des soins à vie, plongeait les malades dans le désarroi. Leur ressenti d'une grande solitude, s'accompagne d'une incompréhension quant à l'origine de la maladie (pourquoi moi ?), voire un certain abandon ou injustice. Ils constataient un manque cruel d'informations. De la feuille blanche avec zéro centime en caisse, situation à partir de laquelle étaient réunis les 6 membres fondateurs, est née ALBI, une association de patients régie par la loi du 1^{er} juillet 1901.

Où en sommes-nous aujourd'hui ?

En 2019, Association agréée par le Ministère de la Santé, nous sommes fortement engagés pour :

- ▶ Soutenir les patients atteints de Cholangite Biliaire Primitive, de Cholangite Sclérosante Primitive, d'Hépatite Auto-Immune, du syndrome LPAC, et leur délivrer des informations accessibles et fiables ;
- ▶ Soutenir les professionnels de santé dans leurs actions au bénéfice des malades, ainsi que dans leurs projets de recherche tant opérationnellement que financièrement ;
- ▶ Travailler avec les Centres de Référence et de Compétences participant activement à l'amélioration de la prise en charge des malades ainsi qu'avec tous les autres acteurs de santé, afin de leur remonter les problèmes vécus par les patients et les besoins spécifiques liés aux différentes pathologies ;
- ▶ Échanger avec d'autres associations de patients, fondations ou fonds de dotation français ou étrangers partageant des objectifs compatibles avec les nôtres ;
- ▶ Développer des projets en commun avec un ou plusieurs partenaires (corps médical, laboratoires pharmaceutiques, organismes privés, administrations et pouvoirs publics, tant au niveau français qu'au niveau international) qui sont dans l'intérêt des malades et compatibles avec les objectifs et règles d'éthique d'albi.

Nous sommes un peu plus de **600 adhérents** et la communauté de malades, avec qui nous avons des contacts réguliers, compte environ **2000 personnes**. Mais l'audience d'albi est encore plus large, avec mensuellement 9 000 visiteurs uniques du site ou du forum.

L'action en faveur de la Recherche se concrétise par le soutien tant opérationnel que financier à **3 projets de recherche** sur la CBP, la CSP et l'HAI, ainsi que sur le traitement de la fatigue, issu de méthodes psychologiques.

Pour mieux connaître la problématique des malades et pouvoir la quantifier scientifiquement, nous avons réalisé **3 enquêtes de qualité de vie** (Annexe 1) en 2005, 2011, et **plus récemment en 2018**. Les deux premières enquêtes ont notamment permis d'identifier puis de prouver la présence chez les patients d'une fatigue anormale ainsi que d'une souffrance psychologique. Celle-ci a été approfondie par une étude réalisée en collaboration avec des spécialistes de la Psychologie de la Santé (Université Paris-Descartes) et publiée en 2014 (Annexe 2).

albi a aussi complété sa connaissance de la vision des malades par différents sondages comme ceux faits en 2017 qui ont permis de hiérarchiser leurs principales préoccupations relatives à chaque maladie.

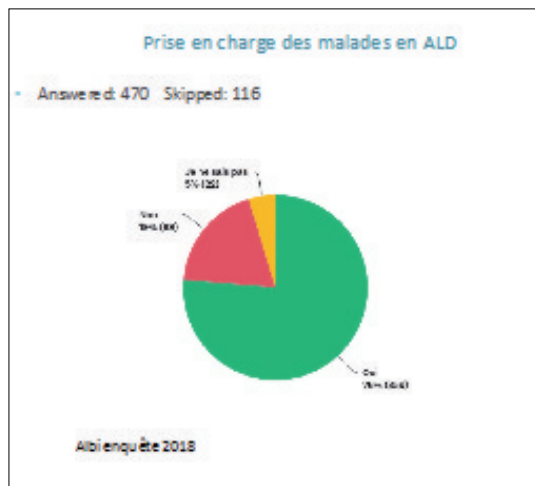
Toutes ces enquêtes et sondages permettent à chaque malade de se situer par rapport aux autres malades, mais aussi servent à piloter les actions de l'association, porte-parole des intérêts des malades envers tous les acteurs du domaine de la Santé.

Quels sont les principaux messages des malades à destination du corps médical ?

Les malades rencontrent de nombreuses difficultés

Notre dernière enquête révèle **qu'une personne sur cinq n'est pas prise en charge à 100 % en ALD** par la Sécurité Sociale. Ceci est la conséquence de plusieurs facteurs.





Le dossier d'ALD est rédigé par le médecin traitant, la plupart du temps un généraliste qui connaît très rarement la maladie. Il est ensuite traité par des médecins conseils de la Sécurité Sociale, eux aussi rarement au fait de nos maladies, et dont le souci de bonne gestion les amène ainsi parfois à priver des malades de leurs droits.

Cette proportion de 1 personne sur 5 est sans doute sous-estimée : en effet, 40 % des réponses à cette enquête émanent d'adhérents d'albi, généralement mieux informés que les non-adhérents.

A noter également **qu'une personne sur 10 n'est pas suivie par un médecin spécialiste**, et là encore cette proportion est sans doute aussi sous-estimée pour les mêmes raisons qu'exprimées ci-dessus.

Un autre problème que nous avons constaté concerne **la souffrance psychologique** des malades qui semble sous-estimée tant par le corps médical que par l'entourage du

malade. Dès les premières années, les malades et nos adhérents nous faisaient part de leurs angoisses craignant parfois pour leur vie ou pour leurs enfants et l'étude que nous avons menée avec le département de Psychologie de la Santé a pu mesurer de façon scientifique ces difficultés psychologiques.

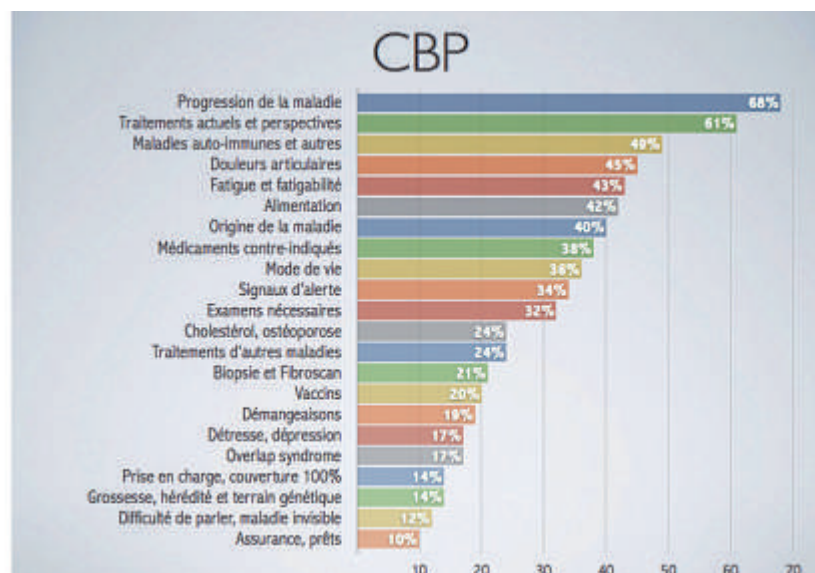
Les résultats de cette enquête du vécu psychologique des malades ont ainsi montré que **la moitié des patients présente un état anxieux, avec un état dépressif pour un quart des patients**.

Ces résultats nous ont enclin à mener différentes actions : former nos bénévoles à une écoute empathique des malades qui nous contactent, concevoir grâce à une collaboration entre des psychologues, le service d'hépatologie de l'Hôpital Saint-Antoine à Paris et l'association, un petit livret d'aide à « **mieux vivre avec une CBP, CSP, HAI, LPAC** » (**Annexe 3**) afin de fournir à chaque malade une sorte de « trousse de premier secours psychologique » qui puisse le rassurer et lui fournir des indications complémentaires pour qu'il se fasse aider si besoin est.

Faire partie de l'association est une démarche fort utile psychologiquement pour les malades : l'appartenance à une « communauté » brise la solitude du malade, favorise l'échange et le partage avec les autres malades, notamment celles et ceux qui vivent leur maladie quasi normalement après avoir passé par des phases psychologiques difficiles qu'ils ont surmontées en « apprivoisant » leur maladie. Ils sont alors des modèles à suivre. Ils transmettent beaucoup d'espoir à celles et ceux qui, présentant des états dépressifs, « remontent ainsi la pente » petit à petit en suivant le même chemin.

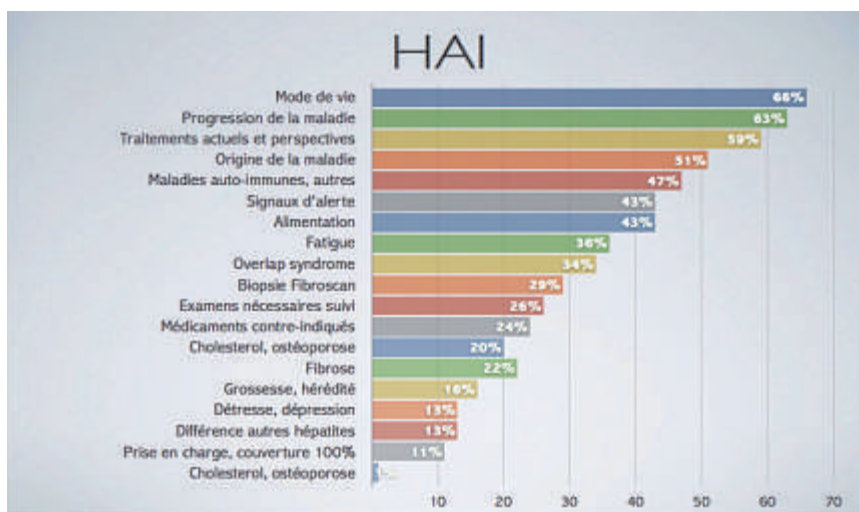
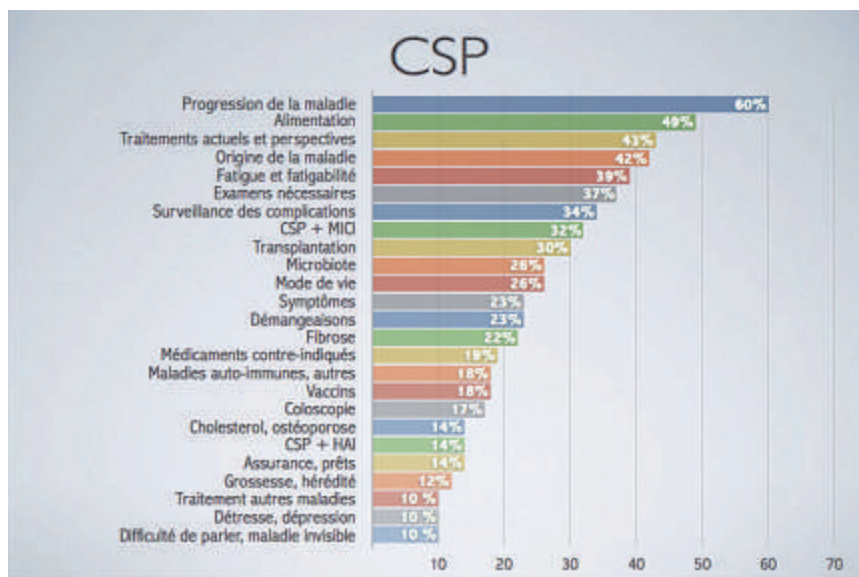
Enfin, nous incitons les médecins spécialistes que nous rencontrons à ne pas négliger ou sous-estimer ces problèmes psychologiques, car les patients en font rarement part à leurs médecins.

Il est tout à fait cohérent avec ce qui précède de constater que si les symptômes les plus fréquents dont souffrent les malades, la fatigue, le prurit, les douleurs articulaires, etc., ou des actes médicaux, tels que la biopsie ou la transplantation, font aussi partie des préoccupations des malades, ce ne sont pas ces éléments qui ressortent comme premières préoccupations des malades.



Les premières préoccupations des malades sont en effet :

- ▶ La progression de la maladie (68 %) suivie immédiatement par
- ▶ La nature et les effets de leurs traitements (61 %).



Il est remarquable que les résultats de ces sondages soient très proches les uns des autres, selon qu'il s'agisse de la CBP, de la CSP ou l'HAI.

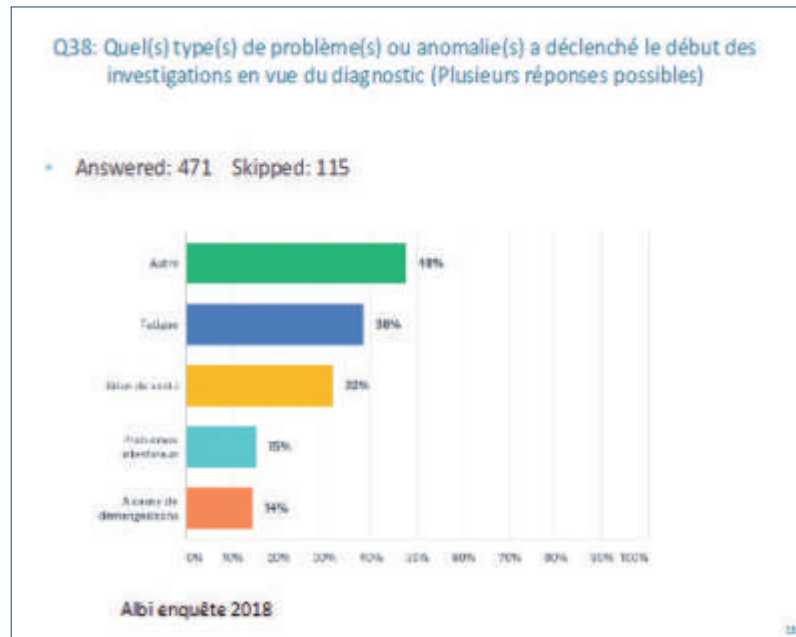
Les malades d'HAI placent par exemple très haut dans leurs préoccupations, et même légèrement au-dessus de « la progression de la maladie », la question de leur « **mode de vie** ». Leur vulnérabilité plus grande que les autres aux infections et aux autres pathologies consécutive aux traitements immunosuppresseurs explique sans doute cette préoccupation.

Enfin, il faut noter la place importante de **l'alimentation** dans les préoccupations des malades. Ceux-ci sont souvent frustrés que le corps médical se contente, sur cette question, de simplement leur préconiser : « une alimentation équilibrée ».

Nous n'avons pas publié de résultats concernant le syndrome LPAC compte tenu du nombre insuffisamment significatif de réponses.



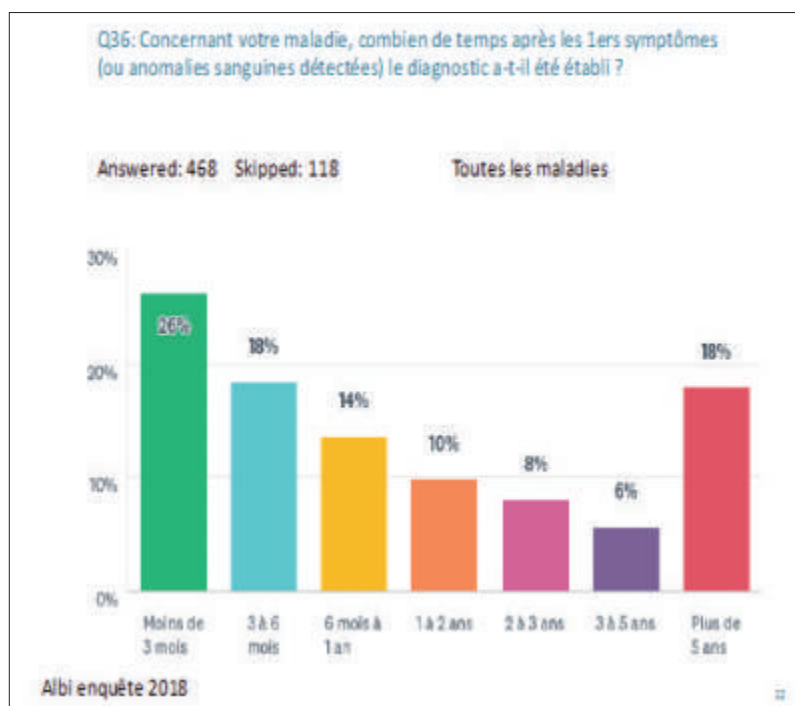
Ils font face à des problèmes non encore résolus



Le souhait des malades d'obtenir un diagnostic précoce

On pourrait supposer que les investigations qui mènent au diagnostic de la maladie ont pour origine les symptômes classiques de la maladie. On retrouve en effet cités : la fatigue, les démangeaisons ou des problèmes intestinaux, **mais les causes premières des investigations sont à 48 % toutes autres** ; par exemple, à la suite d'un examen fortuit, ou **d'un bilan de santé (dans 32 % des cas)**.

Partant du principe que, plus vite un diagnostic est posé, mieux la santé du malade sera préservée, il nous paraîtrait souhaitable de pouvoir disposer d'un dépistage qui permettrait d'éviter d'aboutir à un diagnostic tardif alors que la maladie, dormante est installée depuis des années, souvent de façon asymptomatique.



D'autant plus que l'errance diagnostique perdure...



Nous avons déjà en 2011 mesuré le temps s'écoulant entre la date des premiers symptômes ou anomalies détectées et l'établissement définitif du diagnostic de la maladie. Sept ans après, les choses se sont améliorées.

Si 58 % des diagnostics sont effectués dans la même année qui suit les premières anomalies détectées :

- ▶ 24 % des diagnostics nécessitent plus de 3 ans d'attente et de multiples consultations ;
- ▶ Pire, 18 % des diagnostics sont postérieurs à 5 ans.

En revanche, la comparaison de la situation française avec nos voisins européens montre que **l'errance diagnostique est pire chez beaucoup de nos voisins.**

Les malades sont préoccupés par leurs médicaments et leurs effets secondaires

Nous avons vu que les traitements médicamenteux occupent la seconde place des préoccupations des malades.

Notre enquête de 2018 a particulièrement exploré cette question. A ce jour, l'exploitation complète des données recueillies auprès de presque 600 malades interrogés n'est pas terminée : celle-ci doit être affinée, écrite et publiée. Néanmoins, les données recueillies sur l'acide ursodésoxycholique qui est de loin le médicament le plus utilisé par les malades, modifient quelque peu l'image qui nous en était donnée :

23 % des patients ne savent pas si l'acide urso est efficace pour eux, et 5 % pensent que non.

Concernant les effets secondaires de l'acide ursodésoxycholique, il semble que les chiffres annoncés jusqu'à présent sont inférieurs au ressenti des malades.

27 % ont des problèmes intestinaux et 21 % de l'acidité à l'estomac ; plus étonnant, le changement de marque d'acide ursodésoxycholique modifiait les problèmes ressentis pour certains malades.

Par ailleurs, les patients ont eu aussi à souffrir des défauts d'approvisionnements d'acide ursodésoxycholique, notamment d'un des fabricants et ont parfois eu du mal à s'approvisionner à temps pour ne pas tomber en situation de pénurie de leur traitement.

Les patients éprouvent de nombreux problèmes dans leur vie quotidienne

Si la fatigue, sans surprise, vient en tête du palmarès des problèmes ressentis, viennent ensuite les troubles du transit, l'insomnie, les problèmes digestifs, des problèmes de ballonnements, des douleurs abdominales qui précèdent le prurit qui n'arrive qu'en 8^e position.

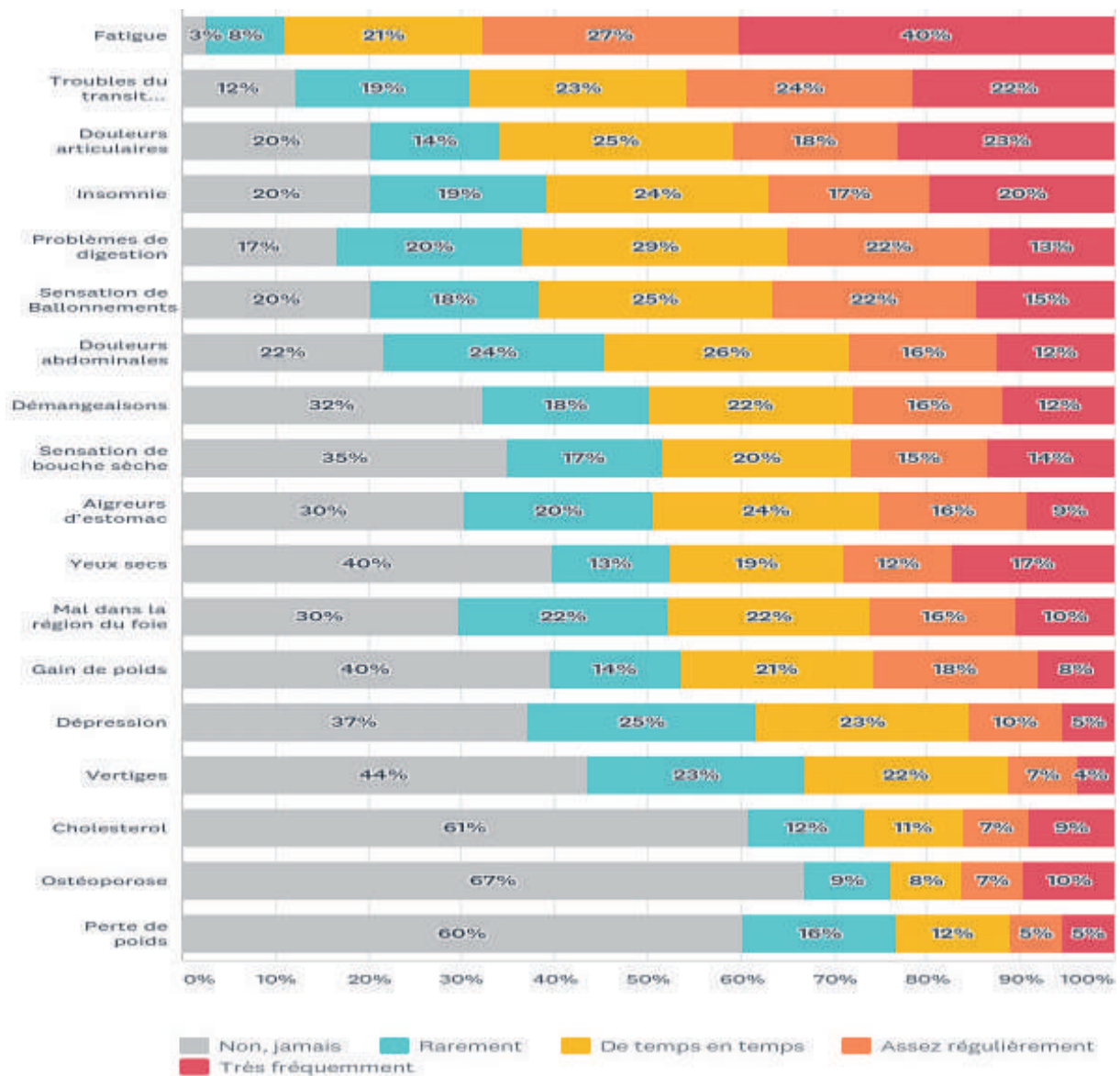
Conclusion

A chaque occasion qui nous est donnée, nous souhaitons sensibiliser le corps médical sur le vécu des malades qui dépasse souvent leurs problèmes proprement hépatiques. Notre action est ainsi complémentaire du rôle du médecin, d'abord par le soutien que nous apportons aux malades, mais aussi comme porte-parole de la communauté de malades afin de compléter l'information envers le corps médical sur les problématiques qui leur sont posées et qui, parfois, sont soit ignorées, soit sous-estimées.

L'exposé qui en est fait ci-dessus s'est focalisé sur les résultats qui nous sont apparus comme les plus significatifs, extraits de nos enquêtes afin qu'ils soient pris en compte par le corps médical.

Les résultats complets de nos enquêtes sont à la disposition des médecins qui seraient intéressés ainsi qu'à celle de toute personne qui en fait la demande.



Notre enquête la plus récente, forte de la participation de près de 600 malades répondant à un questionnaire de 57 questions, a fait l'objet d'un poster au congrès de l'EASL, présenté par le Dr Sara Lemoine, hépatologue à l'Hôpital Saint-Antoine à Paris. Une analyse approfondie des quelques 30 000 informations recueillies feront l'objet d'une publication qui sera largement diffusée.



Annexe 1

études vécu des malades

- 2005**
 - Etude faite auprès des adhérents
 - 100 participants
 - La moitié trouvent leur vie quotidienne perturbée
 - 84 % étaient fatigués
- 2010**
 - Etude vécu des malades (avec BVA)
 - 241 malades et 243 témoins
 - Comme en 2005, la moitié trouvent leur vie quotidienne perturbée
 - La fatigue chronique est significativement ressentie (80%), plus souvent chez les malades que dans l'ensemble de la population. Elle est fréquente chez 1 malade sur 5, et régulière chez près d'1 sur 2.
 - Plus d'un tiers des malades ne communiquent pas sur leur maladie. Pour nombre d'entre eux, il y a une difficulté d'accepter et de faire accepter une maladie invisible.
- 2018**
 - Enquête en cours d'analyse, avec env. 600 participants
 - Grande préoccupation avec la prise de médicaments
 - 1 personne sur 5 n'est pas prise en charge à 100 %
 - 1 personne sur 10 ne se fait suivre par un spécialiste






Annexe 2

étude vécu psychologique

- 2014**
 - Etude réalisée avec le Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé de l'Université Paris Descartes
 - 264 participants
 - Moyenne d'âge 50 ans

Résultats

- La moitié présentent un état anxieux important
- Le quart présente un état dépressif important
- Tous les aspects liés à la qualité de vie sont touchés, principalement par la fatigue





Annexe 3



Plaidoyer pour une régionalisation

Fernand Vicari

Grâce à la ténacité et l'efficacité de Solange Bresson-Hadni, la commission « Hépatologie » du CREGG a pu réaliser ce qui nous ramenait un peu aux fondamentaux du CREGG.

En effet, à l'origine, il avait été souhaité et réussi de mettre en place des représentations régionales de notre association.

A l'époque où toute la gastroentérologie avait adopté ce fonctionnement, dans le Grand Est, nous avons créé l'Association Nord-Lotharingienne de gastroentérologie qui allait de Liège à Lausanne et de Reims à Strasbourg.

Cette première expérience mussipontaine m'incite à proposer, non seulement pour l'hépatologie mais également les autres commissions du CREGG de réaliser une manifestation de ce type au niveau de quelques grandes régions.

Je souhaiterais en particulier faire cette suggestion avec un thème ô combien d'actualité, celui de la prévention du cancer colorectal.

Cela pourrait permettre d'instaurer une sorte de d' « émulation » entre régions, la communauté du CREGG tirant bénéfice des originalités développées dans chaque région.

Les associations de patients, l'industrie pharmaceutique en nous accompagnant, faciliteraient le déroulement de telles réunions profitables pour tous.

A en reparler !...